

Material for bone implants, process for its production and use

Patent number: DE3134728
Publication date: 1983-03-10
Inventor: EITENMUELLER JUERGEN DR MED (DE)
Applicant: EITENMUELLER JUERGEN DR MED (DE)
Classification:
- **International:** A61K45/06; A61K33/42; A61L15/00
- **European:** A61F2/28; A61F2/30; A61L27/46; A61L27/54
Application number: DE19813134728 19810902
Priority number(s): DE19813134728 19810902

Report a data error here

Abstract of DE3134728

Tricalcium phosphate ceramic with a degree of porosity of more than 50% is impregnated with a broad-spectrum microbicide and coated with a tissue-compatible, slowly biodegradable coating. The material is suitable for bone implants and coatings of endoprostheses which can be heavily loaded.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen:
㉔ Anmeldetag:
㉕ Offenlegungstag:

P 31 34 728.2
2. 9. 81
10. 3. 83

㉑ Anmelder:
Eitenmüller, Jürgen, Dr.med., 5024 Brauweiler, DE

㉒ Erfinder:
gleich Anmelder

Beurkundungsamt

⑤④ **Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung**

Tricalziumphosphatkeramik mit einem Porositätsgrad von mehr als 50%, wird mit einem Breitbandmikrobizid imprägniert und einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Überzug überzogen. Das Material ist geeignet für Knochenimplantate und Überzüge hochbelastbarer Endoprothesen.
(31 34 728)



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen:

P 31 34 728.2

㉑ Anmeldetag:

2. 9. 81

㉒ Offenlegungstag:

10. 3. 83

㉓ Anmelder:

Eitenmüller, Jürgen, Dr.med., 5024 Brauweiler, DE

㉔ Erfinder:

gleich Anmelder

Dr. Eitenmüller

㉕ Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung

Tricalziumphosphatkeramik mit einem Porositätsgrad von mehr als 50%, wird mit einem Breitbandmikrobizid imprägniert und einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Überzug überzogen. Das Material ist geeignet für Knochenimplantate und Überzüge hochbelastbarer Endoprothesen.
(31 34 728)

3. Verfahren zur Herstellung eines Materials für Knochen-implantate aus Tricalziumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man Tricalziumphosphatpulver mit Wasser und gegebenenfalls Zusätzen zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität granuliert und bei Temperaturen zwischen 950 und 1.400° C, vorzugsweise um 1.180° C brennt, nach dem Abkühlen mit mindestens einem Mikrobizid tränkt und anschließend mit mindestens einem Überzug aus einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Material überzieht.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Überzugsmaterial mindestens eine Substanz aus der Gruppe der hochschmelzenden Fette, der Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymeren oder alkylierten Zellulosederivate oder hochmolekularen Stärken enthält.
5. Verfahren gemäß Ansprüchen 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatz zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität Wasserstoffperoxid verwendet wird.
6. Verwendung eines Materials gemäß Ansprüchen 1 oder 2 als Überzug auf hochbelastbaren Endoprothesen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Material für Implantate, welches zu den verschiedensten Zwecken verwendet werden kann und sich durch ausgezeichnete Langzeitverträglichkeit und langanhaltenden Schutz gegen Primär- und Sekundärinfektionen auszeichnet.

Als Material für Knochenimplantate haben sich insbesondere die völlig inerten Metalle, hochgeglühte Aluminiumoxide, aber auch Kunststoffe wie Polymethylmethacrylat und Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymere bewährt. Insbesondere diese organischen Polymere lassen sich erfolgreich mit Breitbandmikrobiziden imprägnieren und haben sich in der Praxis durchaus bewährt; vgl. Wahlig und Buchholz, Chirurg 43, S. 441 - 445 (1972).

Besondere Beachtung haben in der letzten Zeit auch gesinterte Hydroxylapatite bzw. Tricalciumphosphate erlangt, die je nach dem Grad ihrer Makroporosität und Mikroporosität mehr oder weniger gut mit der Knochensubstanz verwachsen bzw. sogar vom Knochen resorbiert werden; vgl. Peelen, Rejda und de Groot, Ceramurgia International, Vol. 4, N. 2, 1978, Seite 71 sowie de Groot, Biomaterials 1980, Vol. 1, Seite 47. Mit zunehmender Porosität wächst auch die Abbaubarkeit dieses Materials, jedoch sinkt in gleichem Maße die mechanische Stabilität.

Es ist auch schon vorgeschlagen worden, aus einem Matrixmaterial aus resorbierbaren gesinterten Calciumphosphaten, die aus Calciumoxid und P_2O_5 in einem Mengenverhältnis von 5 : 1 bis 2 : 1 zusammengestzt sind und einem Antibiotikum ein Depot gesteuerter Pharmakaabgabekinetik herzustellen. Für die praktische Applikation wurde weiter

vorgeschlagen, die so erhaltenen Pulver mit Hilfsstoffen zu überziehen oder mikrozuverkapseln. Diese Materialien haben aber bisher keinen Eingang in die Praxis gefunden.

5 Ein großer Nachteil aller bisherigen Materialien für Knochenimplantate besteht darin, daß ein relativ hoher Prozentsatz früher oder später zu Infektionen führt, die meistens sogar als Mißerfolge der Implantation anzusprechen sind.

10 Das Imprägnieren der Materialien für Knochenimplantate mit Breitbandmikrobiziden, insbesondere mit geeigneten Antibiotika, führt stets nur für eine gewisse Zeit zum Erfolg, da danach die vorhandenen und freigegebenen Mengen des Wirkstoffes so stark absinken, daß sie keine Wirkung mehr entfalten können. Restinfektionsherde oder spätere
15 Sekundärinfektionen über den Blutkreislauf können dann an den Nahtstellen zwischen Implantat und Knochen zu Infektionen und Entzündungen führen, die meist den Erfolg der Implantation völlig infrage stellen. Auch bei Verwendung von Kugelketten organischer Polymerer, welche
20 erhebliche Mengen Antibiotika enthalten, müssen diese nach einiger Zeit operativ entfernt werden, was mit einem nicht unerheblichen Risiko der Komplikation und Reinfektion verbunden ist.

In der Patentanmeldung P 31 06 445 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Tricalciumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung eines Knochenimplantats vorgeschlagen worden, bei der das Keramikausgangsmaterial vor dem Brennvorgang Wasserstoffperoxid zur Ausbildung einer Keramik mit definierter Porengröße zugegeben wird und nach dem Brennvorgang ein Desinfektionsmittel oder Antibiotikum aufgetragen und in das Ganze zur Erzielung einer verzögerten Freigabe mit einem Polymer bestimmter Schichtdicken überzogen wird. Als Polymer ist insbesondere Polydextrans erwähnt. Es hat sich gezeigt, daß Überzüge aus Polydextrans zwar gewebeverträglich und biologisch abbaubar sind, jedoch für die Praxis noch zu schnell gelöst wird.

In der deutschen Patentanmeldung P 31 10 681 ist ein Material für Knochenimplantate vorgeschlagen worden, welches insbesondere aus Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren oder Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welche gegebenenfalls mit einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, welches zusätzlich eine Silberverbindung enthält. Bei der Herstellung der Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur wird das Tricalciumphosphatpulver vorzugsweise durch Zusatz von Wasser oder 1 bis 3 %igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösungen auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Die so erhaltenen Granulate weisen nach dem Brennvorgang eine Porosität von etwa 60 % oder mehr auf.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, die Langzeitverträglichkeit von Knochenimplantaten zu verbessern und die Wahrscheinlichkeit von früher oder später auftretenden Komplikationen erheblich zu verhindern. Sie hat sich weiterhin die Aufgabe gestellt, die Anwendungsmöglichkeiten bisher bekannter Materialien zu verbreitern und

ihre Eigenschaften zu optimieren. Weiterhin hat sich die Erfindung die Aufgabe gestellt, ein Material zur Verfügung zu stellen, welches in osteomyelitische Knochenhöhlen oder drittgradig offene Frakturen zur Prophylaxe der Osteomyelitis eingebracht werden kann.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Material für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Tricalciumphosphatkeramik einen Porositätsgrad von mehr als 50 % aufweist und mit einem gewerbeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Überzug überzogen ist.

Als Überzugsmaterial besonders geeignet sind hochschmelzende Fette, Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymere, alkylierte Zellosederivate, wie Äthylzellose und Methylzellose oder hochmolekulare Stärken.

Während man bei der Verformung des Tricalciumphosphatpulvers mit Wasser und Wasserstoffperoxid im Schlickergußverfahren Porositäten bis zu maximal 50 % erhält, entstehen aus demselben Material beim Granulieren Tricalciumphosphatkeramiken mit Porositäten von mehr als 50 %. Bereits ohne Zusatz von H_2O_2 erhält man 60 % Porosität. Durch Zusatz von H_2O_2 kann diese Porosität ohne weiteres auf 65, 70 oder 75 % gesteigert werden. Besonders bewährt hat sich das Tellergranulierverfahren, bei dem Pulver und Wasser gleichzeitig auf einen rotierenden Teller eingebracht werden. Das Brennen erfolgt bei Temperaturen von $950 - 1.400^{\circ}C$, vorzugsweise bei 1.100 bis $1.250^{\circ}C$. Optimale Ergebnisse erzielt man bei $1.180^{\circ}C$, wobei 6 Std. Anheizzeit und 24 Std. Abkühlen eingehalten werden.

Als Breitbandmikrobizide kommen all die Wirkstoffe infrage, die ausreichend wirksam, haltbar und von einer porösen Tricalziumphosphatkeramik resorbierbar sind, zum Beispiel PVP-Jod (Betaisodona[®]), Phosphomycin (Fosfocin[®]),
5 Flucloxacillin (Staphylex[®]), Aminoglycoside (Certomycin[®]). Das Antibiotikum bzw. Mikrobizid wird man in Abhängigkeit von der jeweiligen Resistenzlage wählen. Sofern der betreffende Erreger bereits erkannt und auf Resistenzen überprüft ist, wird man ein gegen diesen Erreger wirksames
10 Antibiotikum auswählen. Bei sehr resistenten Keimen, wird man mit Sicherheit ein Breitbandmikrobizid wie PVP-Jod anwenden. Bei der Osteomyelitis ist der Haupterreger Staphylokokkus aureus, von dem es bereits mehrere resistente Stämme gibt.

15 Es hat sich somit gezeigt, daß eine Tricalziumphosphatkeramik mit einer Porosität von über 50 % und einem gewebeverträglichen, biologisch langsamer abbaubaren Überzug geeignet ist, die Langzeitverträglichkeit von Knochenimplantaten zu verbessern. Es ist somit nicht unbedingt
20 erforderlich, dem Material eine Silberverbindung zuzufügen, sofern die oben genannten Bedingungen eingehalten werden.

Das erfindungsgemäße Material ist ausgezeichnet geeignet für Knochenimplantate bei infizierten und nicht infizierten Knochen. Zusätzlich kann es auch dazu verwendet werden,
25 herkömmliche und mechanisch sehr stark strapazierfähige Endoprothesen mit dem erfindungsgemäßen Material fest zu überziehen und hierdurch die hohe mechanische Stabilität eines Metallkerns mit der guten Langzeitverträglichkeit des erfindungsgemäßen Materials zu kombinieren.
30

Bei der Behandlung von osteomyelitischen Knochenhöhlen oder drittgradig offenen Frakturen wird chirurgisch alles

nekrotische Material ausgeräumt und dann eine Plombe aus dem erfindungsgemäßen Material eingebracht. Diese Plombe führt erstens zur Ausheilung der Infektion, wobei ein lokal hoher Antibiotikaspiegel erreicht wird.

5 Zweitens dient die Keramik zugleich als Knochenersatzmaterial, welches in den neu gebildeten Knochen umgewandelt wird. Eine weitere Operation, z. B. eine Spongiosaplastik ist nicht erforderlich. Im Tierversuch war das Keramikmaterial nach 8 - 10 Wochen vollständig resorbiert

10 und durch Knochen ersetzt.

In den nachfolgenden Beispielen werden bevorzugte Ausführungsformen näher erläutert.

Beispiel 1

Handelsübliches Tricalciumphosphat (Best.-Nr. 2143 Merck)

15 mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2 μ wird durch Zusatz von Wasser oder 1 bis 3 %igem wässrigen Wasserstoffperoxidlösungen auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Das verwendete Tellergranuliergerät hatte einen Tellerdurchmesser von 35 cm, einen Tellerrand von 7 cm, eine Neigung

20 der Achse von 45°, eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 45 Umdrehungen pro Minute und einen Materialdurchsatz von ca. 2 kg pro Stunde. Die Flüssigkeitsbeimengung beträgt ca. 30 Gew.-% des Pulvermaterials. Es werden etwa 500 g des Pulvers vorab durch einen gerührten Schütteltrichter mit etwa

25 der doppelten Menge Flüssigkeit versehen, wobei die Flüssigkeit über einen Sprühpistole aufgegeben wird. Bereits nach einigen Minuten bildet sich das erste brauchbare Granulat. Es wird anschließend kontinuierlich weiter Pulver und Flüssigkeit aufgegeben und kontinuierlich Granulat

30 entnommen. Sofern ein kleineres Granulat gewünscht wird, können die Granulen bei beliebiger Größe mit einem Löffel

aus dem fließenden Verfahren herausgenommen werden. Bei Verwendung von Wasser mit Zimmertemperatur erhält man ein Granulat mit einer Porosität von etwa 60 %. Durch Zusatz von H_2O_2 wird die Porosität gesteigert. Die so erhaltenen Granulen sind stabil genug, durch Sieben in Fraktionen verschiedener Größe aufgetrennt zu werden. Zu feinkörnige Granulate können erneut dem Granulierungsprozeß zugeführt werden. Zu große Korngrößen können nach entsprechender Zerkleinerung in das Granulierungsverfahren zurückgeführt werden.

Die fertigen Granulate werden anschließend gebrannt. Hierbei sind Temperaturen von 950 bis 1.400° C geeignet. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn die Granulate bei etwa 1.180° C eine Stunde gebrannt werden. Man heizt 6 Stunden auf und kühlt 24 Stunden ab. Solche Granulate sind mechanisch ausreichend fest, gut resorbierbar und geeignet, ausreichende Mengen eines Mikrobiozids oder Antibiotikums aufzunehmen.

Das so gewonnene Granulat wird im Wirbelstromverfahren mit einer Lösung von PVP-Jod besprüht und mit warmer Luft (ca. 50° C) getrocknet. Bei einer Porosität von ca. 50 % kann ein Gehalt an Antibiotikumtrockensubstanz bis zu 30 % des Keramikausgangsgewichtes erreicht werden. Analoge Ergebnisse werden mit anderen Antibiotika, wie Phosphonycin, Flucloxacillin und dem Aminoglycosid Certomycin[®] erzielt.

Ein mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat wird dragiert mit Polyglykolsäure gelöst in Hexafluorazeton oder Hexafluorisopropanol, wobei gegebenenfalls noch etwas Kresol zugegeben wird und auf mindestens 55° C erwärmt wird. Man sprüht die Lösung mit auf 80 - 90° C vorgewärmter Luft auf das Granulat. Die Polyglykolsäure fällt durch Abkühlung und Verdunstung des Lösungsmittels als Überzug aus.

Die so erhaltenen granulierten und imprägnierten Granulate sind für den Chirurgen leicht handhabbar. Als Antibiotikum wird jeweils dasjenige ausgesucht, welches aufgrund der vorher geprüften Resistenzlage optimal erscheint. Wegen
5 der Resorbierbarkeit des Keramikmaterials muß dieses Material nicht später wieder entfernt werden. Es weist sofortige, mittelfristige und langfristige antiinfektiöse Eigenschaften auf. Es ist geeignet, auch bei zweit- und drittgradig offenen Fraktionen die durchgeführte
10 Osteosynthese durch Applikation dieses Granulats zu unterstützen und vor drohenden Infektionen und posttraumatischer Osteomyelitis zu schützen. Es ist kein Sekundäreingriff erforderlich und es ist nicht erforderlich, an einem anderen Ort körpereigenes Knochenmaterial zu
15 entnehmen.

Beispiel 2

Ein mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat gemäß Beispiel 1 wird dragiert mit heißem, hochschmelzendem Fett (Dynasan 118 der Dynamit Nobel) mit einem Schmelzpunkt zwischen 69 und 71° C. Dieses Fett wird auf 80° C
20 erwärmt und luftfrei mit einer Sprühpistole aus nächster Nähe auf das Granulat aufgesprüht, wobei sich eine Düse mit einem Durchlaß von 0,6 mm besonders bewährt hat. Es wird kontinuierlich aufgesprüht, damit immer frisch aufgesprühtes Fett auf der Oberfläche des Granulats liegt,
25 da andernfalls ein gewisser Abrieb und Staubbildung auftreten können.

Das Material gemäß Beispiel 1 und Beispiel 2 hat bei operierten Hunden zu hervorragenden Ergebnissen geführt.
30 Besonders bewährt hat sich auch das einsetzen von Plomben,

- die aus einem Gemisch mehrerer dragierter Granulate hergestellt wurden. Bedingt durch unterschiedliche Dicke des Überzuges wird offensichtlich der Wirkstoff noch gleichmäßiger freigesetzt, so daß über einen längeren
- 5 Zeitraum ein ausreichender Wirkspiegel des Wirkstoffes aufrecht erhalten wird.